

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-285375

(43)Date of publication of application : 02.11.1993

(51)Int.Cl.

B01J 13/04

A61K 9/50

A61K 47/42

B01J 13/02

(21)Application number : 04-116820

(71)Applicant : YAMAUCHI KIYOSHI
KANEBO LTD

(22)Date of filing : 09.04.1992

(72)Inventor : YAMAUCHI KIYOSHI

(54) MICROCAPSULE USING S-SULFO SALT OF KERATIN AS STARTING MATERIAL FORMING WALL AND ITS PRODUCTION**(57)Abstract:****PURPOSE:** To produce microcapsules without using a harmful surfactant or cross-linking agent by using the S-sulfo salt of keratin as starting material forming the walls of microcapsules.**CONSTITUTION:** An aq. soln. contg. the S-sulfo salt of keratin is mixed with an org. solvent insoluble or slightly soluble in water and the mixture is subjected to ultrasonic treatment, and/or vigorous stirring. The objective microcapsules are produced.**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 26.05.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3094182

[Date of registration] 04.08.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-285375

(43)公開日 平成5年(1993)11月2日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	FI	技術表示箇所
B 0 1 J 13/04				
A 6 1 K 9/50	C	7329-4C		
47/42	D	7433-4C		
		8317-4G	B 0 1 J 13/ 02	A
		8317-4G		L
審査請求 未請求 請求項の数5(全 5 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平4-116820

(22)出願日 平成4年(1992)4月9日

(71)出願人 592005788

山内 清

大阪府河内長野市北青葉台27-19

(71)出願人 000000952

鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72)発明者 山内 清

大阪府河内長野市北青葉台27-19

(74)代理人 弁理士 赤岡 迪夫

(54)【発明の名称】 ケラチンS-スルフォ塩を壁構成原料として用いるマイクロカプセル及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】 本発明は、マイクロカプセルの壁構成原料として、ケラチンのS-スルホ塩を使用し、有害な界面活性剤や架橋剤を使用することなくマイクロカプセルを製造する方法及びこれによって製造したマイクロカプセルを提供することを目的とする。

【構成】 ケラチンのS-スルフォ塩を含む水溶液を水に不溶性または難溶性の有機溶媒と混合し、これを超音波処理及び／又は激しく攪拌することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法及びこれによって製造されるマイクロカプセル。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ケラチンS-スルフォ塩を含む水溶液を水に不溶性または難溶性の有機溶媒と混合しこれを超音波処理及び／又は激しく攪拌することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項2】 超音波処理及び／又は激しく攪拌する前に酸化剤を加えることを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 酸化能力を欠くガス雰囲気下においてケラチンS-スルフォ塩を含む水溶液を水に不溶性または難溶性の有機溶媒と混合しこれを超音波処理及び／又は激しく攪拌して乳濁液を調製した後、酸化剤を加えて攪拌することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項4】 前記ケラチンS-スルフォ塩を含む水溶液が、スルフヒドリル基若しくはジスルフィド結合を有するタンパク質若しくはペプチド又はスルフヒドリル基若しくはジスルフィド結合を有するポリビニルアルコールを更に含むものであることを特徴とする、請求項1乃至3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】 ケラチンS-スルフォ塩を壁構成原料として用いるマイクロカプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ケラチンを壁材として含有し、染料、香料、医薬品、農薬、酵素その他の薬剤の包含に、又は酵素等の固定化に好適なマイクロカプセル及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来のマイクロカプセルの製造方法には化学的技法（界面重合法や*in situ*重合法）、物理・化学的技法（水溶液や有機溶媒からの相分離法、噴霧凝固造粒法等）、物理・機械的技法等がある。界面重合法では、水相のモノマーと油相のモノマーを界面で重合させ、不溶性のポリマー被膜を形成させる。しかし、この反応のために入手できるモノマーは非天然系のもののみであり、得られるポリマー被膜は生体適合性がないか若しくは低いものに限られ、生分解性にも乏しい。また、芯物質とリアクタントとが反応する場合（例えば、タンパク質や酵素のように反応性のアミノ基やカルボキシル基を持つ場合など）、芯物質が反応により変化し得るという欠点もある。

【0003】 物理・化学的技法として最もよく知られている相分離法は、ポリマーの水溶液又は油溶液からなんらかの方法でポリマーの濃厚相を芯物質表面に析出させてマイクロカプセル化する方法であるが、系の酸性度、ポリマーの濃度等に強く影響されるため、これらの条件因子を熟知しておかなければならない。物理・機械的技法では、カプセル化のための原液を噴霧してこれを熱風と接触させ揮発性成分を蒸発させて乾燥するスプレードライニングが代表的であるが、装置が比較的柔軟性に乏

しく、同じ装置ではマイクロカプセルの物性を大きくは変化させることができない上、被乾燥液を乾燥室内に輸送できるものでなければならない。また、カプセルの壁構成原料に安定化剤としてドデシル硫酸ナトリウム等の界面活性剤が微量にせよ含まれている場合が多く、またはコラーゲン等を使用してカプセル化する場合には架橋剤として生体に有毒な物質を使用せざるを得ない場合が多い。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、カプセルの壁構成原料として、天然ケラチン含有物質より容易に調製されるケラチンS-スルフォ塩を使用することである。更に本発明の課題は、生体に適用するに当たり、ドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤や毒性の強い架橋剤を使用することなく、且つ簡単な装置と方法により薬剤の含包に適したマイクロカプセルを提供することである。なお、本明細書において、「ケラチンS-スルフォ塩」とは、ケラチンを構成するアミノ酸残基のうちシステイン残基のスルフヒドリル基（ $-SH$ ）が $-S-SO_3^- X^+$ （ X^+ は Na^+ 又は K^+ 等）に変換されているものをいう。

【0005】

【課題を解決するための手段】 羊毛、獣毛、羽毛等のケラチン含有物質を $M_2 S O_3^- M_2 S_4 O_6$ （ M はナトリウムまたはカリウムを示す。）の水溶液（ $pH 7-9.5$ の緩衝液）で処理することにより、容易にケラチンS-スルフォ塩の水溶液が得られる〔Encyclopedia of Polymer Science and Technology, N.M. Bikales 編集、8巻、Interscience Publishers、New York (1964)、第1頁。以下「文献1」という。〕。このケラチンS-スルフォ塩は、原料としたケラチン含有物質によって変動するものの、スルフヒドリル基が $-S-SO_3^- X^+$ （ X はナトリウム又はカリウム）の形に変換されたシステイン残基をアミノ酸100残基当たり通常4乃至10個有している。

【0006】 本発明者は、ケラチンS-スルフォ塩に基づくマイクロカプセルの製造の可能性について検討したところ以下の結果を得、これにより本発明を完成した。

（1） ケラチンS-スルフォ塩の水溶液を例えばトルエン、ヘキサン等の水に不溶性又は難溶性の有機溶媒と混合し、0乃至50℃にて10秒乃至10分間超音波照射することにより、該有機溶媒を芯物質として効率的に閉じ込めたマイクロカプセルが得られることを見出した。また、該混合の比率はケラチンS-スルフォ塩の水溶液の濃度及びマイクロカプセルの使用目的によって異なるが、通常は（ケラチンS-スルフォ塩の水溶液体積／有機溶媒体積）＝0.3乃至3であることが好ましいことを見出した。

【0007】 （2） 上記項目（1）の混合物にケラチンS-スルフォ塩の $-S-SO_3^- X^+$ 基の数に対応し

て少量の過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤を加えた後、超音波照射し又はボルテックスミキサー若しくは攪拌モーター等で激しく攪拌しても、同様なマイクロカプセルが得られることを見出した。

【0008】(3) 上記項目(1)の混合物を、窒素ガスその他の酸化能力を欠くガス雰囲気下にて、超音波装置、ボルテックスミキサー又は攪拌モーター等で激しく攪拌して乳濁物とした上で、上記項目(2)に記載の酸化剤を添加混合してもマイクロカプセルが得られることを見出した。

【0009】(4) ケラチンS-スルフォ塩とスルフヒドリル基又はジスルフィド結合を有する他のタンパク質若しくはペプチドを含む水溶液、又はケラチンS-スルフォ塩と非タンパク質でスルフヒドリル基若しくはジスルフィド結合を有する化合物を含む水溶液を壁構成原料として使用し、項目(1)乃至(3)に記載の方法で処理してもマイクロカプセルが製造できることを見出した。

【0010】(5) 使用する有機溶媒に予め染料、香料、医薬品等の物質を溶解しておくことによって、上記項目(1)乃至(4)の方法により、これらが溶媒とともに効率よくマイクロカプセルに含包されることを見出した。

【0011】すなわち本発明は、ケラチンS-スルフォ塩含有水溶液を水に不溶性または難溶性の有機溶媒と混合しこれを超音波処理及び／又は激しく攪拌することの特徴とするマイクロカプセルの製造方法である。更に本発明は、該水溶液に超音波処理等の前に酸化剤を添加し又は酸化能力を欠くガス雰囲気下での超音波照射等の後に酸化剤を添加し攪拌することの特徴とするマイクロカプセルの製造方法である。本発明はまた、ケラチンS-スルフォ塩と、スルフヒドリル基又はジスルフィド結合を有するタンパク質若しくはペプチド又はスルフヒドリル基若しくはジスルフィド基を有する他の化合物を含む水溶液を、上記と同様に処理することの特徴とする、マイクロカプセルの製造方法である。

【0012】以下に、本発明のマイクロカプセルの製造に使用する公知成分及び製法について説明する。

(i) ケラチンS-スルフォ塩含有水溶液： 以下に述べるケラチンS-スルフォ塩水溶液(項目i-a)単独、ケラチンS-スルフォ塩(項目i-a)に下記項目(i-b)若しくは(i-c)のいずれか一方を加えた混合物、又はケラチンS-スルフォ塩(i-a)に項目(i-b)及び(i-c)の双方を加えた混合物である。

【0013】(i-a) ケラチンS-スルフォ塩水溶液： 羊毛、人髪、鶏羽、犬毛等ケラチンを含有物質より既知の方法(上記文献1参照)によって調製した。

【0014】(i-b) ケラチンS-スルフォ塩と混合する他のタンパク質又はペプチド：ケラチン、コラー

ゲン、ゼラチン、フィブリノーゲン、シルク、卵白リゾチーム、インスリン等のメルカプト基やジスルフィド結合を有するタンパク質；グリシル-グリシル-システイン(Gly-Gly-Cys)や(グリシル-グリシル-シスチン)₂((Gly-Gly-Cyt)₂)等のペプチド。

【0015】(i-c) 非タンパク質でメルカプト基又はジスルフィド基を持つもの： スルフヒドリル基を担持せしめたポリビニルアルコール(例えば、平均分子量2000に対してスルフヒドリル基が1乃至5個のもの)などの高分子の水溶液や2-メルカプトエチルエーテル(HSCH₂CH₂OCH₂CH₂SH)など有機ジスルフィド系化合物の水溶液。

【0016】(i-i) 有機溶媒： 水に難溶な炭化水素系溶媒であるトルエン、キシレン、ヘキサン、デカン、シクロヘキサン等が最も好ましいが、ジエチルエーテル等のエーテル型溶媒やフルオロシクロヘキサン、フロン113等の含ハロゲン炭化水素も使用できる。しかし、水に対する溶解度の低い溶媒であればこれらに限るものではない。

【0017】(i-ii) 酸化剤： 空気、酸素、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過硫酸アンモニウム、ヨウ素酸カリウム等が好ましく用いられる。また、これら酸化剤と共に、酸化促進剤又は触媒として、例えば鉄イオンを併用することができる。

【0018】(i-v) マイクロカプセルの製法：

(i-v-1) 超音波法： 超音波装置は試料に超音波を照射することができる装置であればいかなるものでもよいが、マイクロカプセルの生成効率を高めるにはチタン等の金属プローブ先端より超音波を発生させるプローブ型の装置が好ましい。超音波照射条件は試料の成分と体積により適宜調整するが、一般にケラチンS-スルフォ塩水溶液と有機溶媒の総体積10mLに対し、30乃至50Wにて10秒乃至5分の間照射すればよい。なお、使用した有機溶媒によっては、マイクロカプセルの生成効率が低い場合があるが、その際は、超音波処理に先立ち微量の過酸化水素等の酸化剤を添加しておけば、生成効率を増大させることができる。また、窒素ガス等の酸化力を欠く気体雰囲気下にて超音波処理し、生じた乳濁状の混合物に酸化剤を加えてもよい。この手法は、芯物質が酸化されやすい場合に芯物質の酸化を防止しつつマイクロカプセルを形成する効果があり特に有用である。酸化剤の使用量は、おおむね原料中のS-スルフォ基(-S-SO₃⁻基)に対して1乃至6倍の酸化剤の分子個数に相当する量である。ケラチンS-スルフォ塩とそれ以外の壁構成原料[上記項目(i-b)及び(i-c)]の混合比は、ケラチンS-スルフォ塩に対して1乃至500重量%用いることができる。有機溶媒量は、芯物質の溶解性に応じて変わるが、ケラチンS-スルフォ塩と上記壁構成原料の水溶液総量に対して、0、

1乃至5倍体積、通常は0.5乃至2倍体積使用する。

【0019】(iv-2) 攪拌法：壁構成原料は上記項目(iv-1)と同様であるが、超音波処理の代わりにボルテックスミキサーで激しく振動させつつ攪拌するか、又は攪拌モーターにより激しく攪拌する。なお、処理前に、酸化剤を微量(S-スルフォ基1個に対して1乃至6倍の酸化剤の分子個数)加えておくか、攪拌して生じた乳濁状の混合物に酸化剤を加え、その後該酸化物がよく混合するよう、緩く攪拌してもよい。

【0020】(v) マイクロカプセルの単離は次のようにして行なうことができる。

(v-1) 処理液をそのまま濃縮するか又は乾燥する。乾燥は例えば凍結乾燥により行うことができる。

【0021】(v-2) 処理液を遠心して、マイクロカプセルを分離分画する。このままではマイクロカプセルの外部にマイクロカプセルの生成に与からなかった壁構成原料や酸化剤などが不純物として残る場合があるため、マイクロカプセル画分に水や緩衝液を加えて攪拌の後遠心し、再びマイクロカプセルを分離分画する。この操作を数回繰り返した後、マイクロカプセル分散液をそのまま利用するか、濃縮又は乾燥(凍結乾燥等)でする。

【0022】(v-3) 処理液をセロファン膜等の半透膜を利用して、水や緩衝液あるいは香料、染料、生物活性物質などを溶解した水溶液に対して透析する。透析液をそのまま利用するか、濃縮又は乾燥(凍結乾燥等)でする。

【0023】ケラチンS-スルフォ塩含有水溶液が不溶化してカプセル壁となる機構は、詳しくは明らかでない。しかし水中での超音波照射により水分子から酸化力の強い H_2O_2 や HO_2 が発生することはよく知られており【例えば、B. Lippitt, J.M. McCord, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 247, 4688(1972)】、一方、本発明者は、 $R-S-SO_3^-Na^+$ (Rはメチル、ヘキシル等の炭化水素基)の水溶液を酸素存在下にて超音波処理することにより、相当するジスルフィド化合物($R-S-S-R$)が生ずることを見出している(K. Yamauchi, Bull. Chem. Soc. Jpn.に投稿予定)。この知見から推定して、ケラチンS-スルフォ塩のアミノ酸残基のうち、S-スルフォ化されたシステイン残基の $-S-SO_3^-$ 基がジスルフィド結合へと変換することによる高分子鎖間の架橋形成の結果によるものと考えられる。また酸化剤の添加はジスルフィド結合への変換を促進するものと考えられる。

【0024】カプセル直径は、ケラチンS-スルフォ塩含有水溶液の種類、ケラチンS-スルフォ塩含有水溶液に対する有機溶媒の体積比、超音波処理又は攪拌の態様や時間等により変動して一概に規定できないが、1.5重量%ケラチンS-スルフォ塩水溶液とトルエンの1:1体積混合物(6mL)を室温にて3分間、30Wにて

超音波処理した場合は、1乃至3 μm を主とした微小球であることが光散乱法により求められ、同サンプルを透過型電子顕微鏡で観察したところ、壁厚は約0.02 μm と極めて薄く、紙風船様の形態であった。

【0025】

【実施例】以下に実施例を挙げて更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例1】

ケラチンS-スルフォ塩水溶液($X^+=Na^+$)の調製：羊毛(水洗し、ジクロロメタンで脱脂済み；5g)、 Na_2SO_3 (1.3g)、 $Na_2S_4O_6 \cdot 2H_2O$ (1.5g)、尿素(24g)と0.1Mのtris-緩衝液(pH9；50mL)の混合物を25℃で24時間攪拌した。不溶物を濾過して除去した後、濾液をセロファンチューブ(スペクトラ/ポア4)に加え、脱イオン水に対して透析し無色透明のケラチンS-スルフォ塩水溶液(110mL；1.3乃至1.8重量%)を得た。

【0026】【実施例2】広口試験管にケラチンS-スルフォ塩水溶液(ナトリウム塩；濃度は1.5重量%)(5mL)とトルエン(3mL)を入れ、マグネットバーで混合物を間接的に攪拌しつつ、25℃にて30Wの出力で3分間、超音波照射した。生じた懸濁液を2000回転/分で15分間遠心し、白濁固形物を分離し、水(10mL)を加え、攪拌後、同様に遠心した。同じ洗浄操作を更に2回繰り返した後、凍結乾燥した。得られた白色粉末状物質(約0.06g)は、透過型電子顕微鏡観察によれば、比較的均一なマイクロカプセルであり、壁厚は約0.02 μm 、直径1乃至3 μm であった。

【0027】【実施例3】広口試験管にケラチンS-スルフォ塩水溶液(ナトリウム塩；濃度は1.5重量%)(5mL)とトルエン(3mL)を加え、窒素ガス雰囲気下、25℃にて5分間超音波照射した。生じた白色懸濁液に30%過酸化水素水(0.07mL)を加え、緩く振盪した後、15分間放置した。次いで2000回転/分で15分間遠心し、白色固形物を分離し、水(20mL)を加え、攪拌後、同様に遠心した。同じ洗浄操作を更に2回繰り返した後、直ちに凍結乾燥した。得られた白色粉末状物質(約0.05g)の透過型電子顕微鏡観察によれば、生じたマイクロカプセルの直径は、ややばらつきがあるものの、2乃至5 μm であった。

【0028】【実施例4】広口試験管に下記の方法で製造したケラチンの1.3%水溶液(5mL)を加え、次いでケラチンS-スルフォ塩水溶液(ナトリウム塩；濃度は1.5重量%)(5mL)を加え、充分に振動攪拌した。次いでスダンIV(7mg)を溶解して含むトルエン(5mL)を加え、マグネットバーで混合物を間接的に攪拌しつつ、25℃にて30Wの出力で3分間、超音波処理した。生じた懸濁液を2000回転/分で15

分間遠心し、上層の固形物を分離し、純水(5 mL)に分散した。同分散液を凍結乾燥することにより、約0.12 gの粉末が得られた。分散液の電子顕微鏡観察によれば、比較的均一な粒子(直径1乃至3 μ m)を示した。加えた赤色素の殆どを当該マイクロカプセルが内部に含むことは、凍結乾燥物をベンゼンに分散して色素を外液に漏出させて、その紫外分光分析を行った結果より確認した。

【0029】本実施例にて使用したケラチン水溶液は次の通りにして製造した。脱脂羊毛(メリノ種)10 g、
ドデシル硫酸ナトリウム6.0 g、亜硫酸水素ナトリウム16 g及び8モル濃度の尿素300 mLの混合液を密

栓のうえ、50乃至55℃にて1時間、浴槽型超音波装置にて処理した。不溶物を濾過して除去し、濾液をセロファンチューブに入れ、外液として0.2重量%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(3 L)を用いて透析し、透析物より少量の不溶物を遠心により除いてケラチンを1.3重量%含有する(Lowry法)無色透明の水溶液約330 mLを得た。なお、このケラチンはアミノ酸分析により、アミノ酸100残基当たりシステイン7.6個、シスチン0.8個を有し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動では、分子量約40000及び60000のタンパク質(それぞれ3乃至4割、5乃至6割)を主成分とする。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

B01J 13/02

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention -- a keratin -- as a wallplate -- containing -- inclusion of the drugs of a color, perfume, drugs, agricultural chemicals, an enzyme, and others -- or it is related with the suitable microcapsule for immobilization of an enzyme etc., and its manufacture method.

[0002]

[Description of the Prior Art] There are chemical technique (interfacial polymerization and in situ polymerization method), physics and chemical techniques (the phase separation method from an aqueous solution or an organic solvent, fuel-spray coagulation granulation method, etc.), physics, mechanical technique, etc. in the manufacture method of the conventional microcapsule. The polymerization of the monomer of the aqueous phase and the monomer of an oil phase is carried out by the interface, and an insoluble polymer coat is made to form in interfacial polymerization. However, the monomer which can come to hand for this reaction is only the thing of a non-natural system, and the polymer coat obtained does not have biocompatibility, or is restricted to a low thing, and is lacking also in biodegradability. Moreover, when heart material and reactant react, there is also a defect that heart material may change with reactions (for example, when it has the reactant amino group and a reactant carboxyl group like protein or an enzyme etc.).

[0003] Although the phase separation method learned best as physics and a chemical technique is a method of depositing the heart material surface and microencapsulating the dense phase of polymer by a certain method from the aqueous solution or oil solution of polymer, since it is strongly influenced to the acidity of a system, the concentration of polymer, etc., it must have full knowledge of these conditional factors. Although spray DORAININGU which the undiluted solution for capsulation is sprayed, this is contacted to hot blast, and a volatile component is evaporated, and is dried is typical in physics and mechanical technique, equipment must be comparatively lacking in flexibility, and when the physical properties of a microcapsule cannot be changed a lot with the same equipment, it must be what can convey dried liquid in drying room. moreover, surfactants, such as sodium dodecyl sulfate, should make it the wall configuration raw material of a capsule as a stabilizing agent at a minute amount -- when it is contained in many cases or encapsulates using a collagen etc., poisonous material must be used for a living body as a cross linking agent in many cases.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem of this invention is using the keratin S-sulfo salt prepared as a wall configuration raw material of a capsule more easily than natural keratin content material. Furthermore, the technical problem of this invention is offering the microcapsule which fitted **** of drugs by easy equipment and an easy method, without using surfactants, such as sodium dodecyl sulfate, and a strong toxic cross linking agent in applying to a living body. In addition, in this specification, "keratin S-sulfo salt" means that from which the sulfhydryl group (-SH) of cysteine residue is changed into -S-SO₃-X⁺ (X⁺ is Na⁺ or K⁺) among the amino acid residue which constitutes a keratin.

[0005]

[Means for Solving the Problem] [Encyclopedia of Polymer Science and Technology from which an aqueous solution of keratin S-sulfo salt is easily obtained by processing keratin content material, such as wool, animal hairs, and feathers, in an aqueous solution (buffer solution of pH 7-9.5) of M2 S03-M2 S4 O6 (M shows sodium or a potassium.), and N.M.Bikales Edit, eight volumes, Interscience Publishers, New York (1964), the 1st page. It is called "reference 1" below.] . cysteine residue from which a sulfhydryl group was changed into a form of -S-SO₃-X⁺ (X is sodium or a potassium) although this keratin S-sulfo salt was changed with keratin content material used as a raw material -- per amino acid 100 residue -- usual 4 -- or it has ten pieces.

[0006] When this invention person examined the possibility of manufacture of a microcapsule based on keratin S-sulfo salt, he obtained the following results, and thereby, he completed this invention.

(1) An aqueous solution of keratin S-sulfo salt was mixed with an insoluble or poorly soluble organic solvent in water, such as toluene and a hexane, and it found out that a microcapsule which shut up this organic solvent efficiently as heart material at 0 thru/or 50 degrees C 10 seconds thru/or by carrying out ultrasonic irradiation for 10 minutes was obtained. Moreover, although a ratio of this mixing changed with concentration of an aqueous solution of keratin S sulfo salt, and purposes of using a microcapsule, it found a desirable thing that it is usually (aqueous solution volume / organic solvent volume of keratin S-sulfo salt) =0.3 thru/or 3.

[0007] (2) It is -S-SO₃-X⁺ of keratin S-sulfo salt to mixture of the above-mentioned item (1). After adding oxidizing agents, such as a small amount of hydrogen peroxide and sodium periodate, corresponding to the number of radicals, even if it carried out ultrasonic irradiation or stirred violently by vortex mixer or stirring motor, it found out that same microcapsule was obtained.

[0008] (3) After stirring mixture of the above-mentioned item (1) violently by ultrasonic device, vortex mixer, or stirring motor and making it into emulsion under a gas ambient atmosphere lacking in oxidation capacity of nitrogen gas and others, even if it carried out addition mixing of the oxidizer given in the above-mentioned item (2), it found out that a microcapsule was obtained.

[0009] (4) Even if it used an aqueous solution containing other protein or peptides which have keratin S-sulfo salt, a sulfhydryl group, or a disulfide bond, or an aqueous solution containing keratin S-sulfo salt and a compound which has a sulfhydryl group or a disulfide bond in non-protein as a wall configuration raw material and processed it by method of a publication to an item (1) thru/or (3), it found out that a microcapsule could be manufactured.

[0010] (5) It found out that these were efficiently ****(ed) by microcapsule with a solvent by the above-mentioned item (1) thru/or method of (4) by dissolving material, such as a color, perfume, and drugs, in an organic solvent to be used beforehand.

[0011] That is, this invention is the manufacture method of a microcapsule which mixes a keratin S-sulfo salt content aqueous solution with an insoluble or poorly soluble organic solvent in water, and is characterized for this by sonication and/or stirring violently. Furthermore, this invention is the manufacture method of a microcapsule characterized by adding and stirring an oxidizer after ultrasonic irradiation under a gas ambient atmosphere which adds an oxidizer in front of sonication etc. in this aqueous solution, or lacks oxidation capacity etc. This invention is the manufacture method of a microcapsule characterized by processing like the above an aqueous solution containing other compounds which have protein, a peptide or a sulfhydryl group which has keratin S-sulfo salt, and a sulfhydryl group or a disulfide bond, or a disulfide radical again.

[0012] Below, a well-known component and a process which are used for manufacture of a microcapsule of this invention are explained.

(i) Keratin S-sulfo salt content aqueous solution: keratin S-sulfo salt aqueous solution (item i-a) independence and keratin S-sulfo salt (item i-a) which are described below -- the following item (i-b) -- or (i-c) mixture which added either or keratin S-sulfo salt (i-a) -- an item (i-b) -- and (i-c) it is the mixture which added both sides.

[0013] (i-a) Keratin S-sulfo salt aqueous solution: Keratins, such as wool, ****, ****, and ****, were prepared by known method (above reference 1 reference) from content material.

[0014] (i-b) Other protein or peptides which are mixed with keratin S-sulfo salt: Peptide (2 (Gly-Gly-Cyt)) of a protein; glycyl-glycyl-cysteine (Gly-Gly-Cys) which has sulfhydryl groups and disulfide bonds, such as a keratin, a collagen, gelatin, a fibrinogen, a silk, an albumen lysozyme, and an insulin, 2 (glycyl-glycyl-cystine), etc.

[0015] (i-c) What has a sulfhydryl group or a disulfide radical in non-protein: Aqueous solution of organic disulfide system compounds, such as an aqueous solution of macromolecules, such as polyvinyl alcohol (a sulfhydryl group 1 thru/or five things) which made a sulfhydryl group support, and 2-mercapto ethyl ether ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$). [as opposed to / For example, / average molecular weight 2000]

[0016] (ii) Organic solvent: Although toluene which is a hydrocarbon system solvent refractory in water, a xylene, a hexane, Deccan, a cyclohexane, etc. are the most desirable, ether mold solvents, such as diethylether, and a fluoro cyclohexane and a ** halogen hydrocarbon of chlorofluocarbon 113 grade can also be used. However, if it is a solvent with low solubility to water, it will not restrict to these.

[0017] (iii) Oxidizer: Air, oxygen, a hydrogen peroxide, sodium periodate, ammonium persulfate, a potassium iodate, etc. are used preferably. Moreover, for example, iron ion can be used together as a pro oxidant or a catalyst with these oxidizers.

[0018] (iv) Process of a microcapsule : (iv-1) Ultrasonic wave method: Although what kind of thing may be used as long as an ultrasonic device is equipment which can irradiate an ultrasonic wave at a sample, for raising generation effectiveness of a microcapsule, equipment of a probe mold made to generate an ultrasonic wave is more desirable than the metal ends of the probe, such as titanium. although a component and volume of a sample adjust ultrasonic irradiation conditions suitably -- general -- whole product 10mL of a keratin S-sulfo salt aqueous solution and an organic solvent -- receiving -- 30 thru/or 50W -- 10 seconds -- or what is necessary is just to glare for 5 minutes In addition, although generation effectiveness of a microcapsule may be low, generation effectiveness can be increased if oxidizers, such as a hydrogen peroxide of a minute amount, are added in advance of sonication depending on a used organic solvent in that case. Moreover, it may ultrasonicate under a gas ambient atmosphere lacking in oxidizing power, such as nitrogen gas, and an oxidizer may be added to mixture of a produced letter of emulsion. Preventing oxidation of heart material, when heart material tends to oxidize, it especially has the effect which forms a microcapsule and this technique is useful. The amount of oxidizer used is S-sulfo group in a raw material (-S-SO₃- radical) in general. It is the amount which receives and is equivalent to 1 thru/or the molecule number of a 6 times as many oxidizer as this. keratin S-sulfo salt, the other wall configuration raw material [above-mentioned item (i-b), and (i-c) a mixing ratio of] -- keratin S-sulfo salt -- receiving -- 1 -- or it can use 500% of the weight. although the amount of organic solvents changes according to the solubility of heart material -- an aqueous solution total amount of keratin S-sulfo salt and the above-mentioned wall configuration raw material -- receiving -- 0.1 thru/or 5 time volume -- usually -- 0.5 -- or 2 double volume use is carried out.

[0019] (iv-2) The stirring method: Although a wall configuration raw material is the same as that of the above-mentioned item (iv-1), it is stirred, vibrating it violently with a vortex mixer instead of sonication, or is violently stirred by stirring motor. In addition, an oxidizer may be added to mixture of a letter of emulsion which adds an oxidizer before processing the minute amount (they are 1 thru/or the molecule number of a 6 times as many oxidizer as this to one S-sulfo group), or was stirred and produced, and you may stir loosely so that this oxide may often be mixed after that.

[0020] (v) Isolation of a microcapsule can be performed as follows.

(v-1) or [condensing processing liquid as it is] -- or it dries. Freeze drying can perform desiccation.

[0021] (v-2) Centrifugal [of the processing liquid] is carried out and a microcapsule is drawn a dissociated part. The way things stand, since a wall configuration raw material, an oxidizer, etc. which did not participate in generation of a microcapsule may remain in the exterior of a microcapsule as an impurity, water and the buffer solution are added to a microcapsule fraction, stirring carries out after centrifugal, and a microcapsule is drawn a dissociated part again. after repeating this actuation several times, or it uses microcapsule dispersion liquid as it is -- concentration -- or it dries (freeze drying etc.).

[0022] (v-3) Processing liquid is dialyzed to an aqueous solution which dissolved water, the buffer

solution or perfume, a color, a biological active substance, etc. using semipermeable membrane, such as a cellophane film. or it uses dialysing fluid as it is -- concentration -- or it dries (freeze drying etc.).

[0023] A device which a keratin S-sulfo salt content aqueous solution insolubilizes, and serves as a capsule wall is not clear in detail. however, underwater ultrasonic irradiation -- H_2O_2 with a water molecule to strong oxidizing power HO_2 it knows generating well -- having -- **** -- [-- for example B.Lippitt, J.M.McCord, I.Fridovich, J.Biol.Chem., 247, and 4688 (1972) --] -- On the other hand, this invention person by ultrasonicing an aqueous solution of R-S-SO₃-Na⁺ (R is hydrocarbon groups, such as methyl and hexyl) under oxygen existence It has found out that a corresponding disulfide compound (R-S-S-R) arises (it is a contribution schedule to K.Yamauchi and Bull.Chem.Soc.Jpn.). -S-SO₃ of cysteine residue which presumed from this knowledge and was formed into S-sulfo among amino acid residue of keratin S-sulfo salt - It is thought that it is based on a result of arch forming between macromolecule chains by a radical changing into a disulfide bond. Moreover, it is thought that addition of an oxidizing agent promotes conversion to a disulfide bond.

[0024] A volume ratio [as opposed to a class of keratin S-sulfo salt content aqueous solution, and a keratin S-sulfo salt content aqueous solution in a capsule diameter] of an organic solvent, Although it changes by a mode, time amount, etc. of sonication or stirring and cannot generally specify When a 1.5-% of the weight keratin S-sulfo salt aqueous solution and 1:1 volume mixture (6mL) of toluene are ultrasonicated for 3 minutes at a room temperature 30W When it was called for by light scattering measurement that it is the minute ball mainly concerned with 1 thru/or 3 micrometers and it observed this sample with a transmission electron microscope, wall thickness was very as thin as about 0.02 micrometers, and was the paper balloon's gestalt.

[0025]

[Example] Although an example is given to below and explained to it in more detail, this invention is not limited to these.

[Example 1]

Preparation of a keratin S-sulfo-salt aqueous solution ($X^+=Na^+$): The mixture of Na₂S₄O₆ and [wool (finishing / it rinses and / degreasing with dichloromethane /; 5g), Na₂SO₃ (1.3g), and] 2H₂O (1.5g), a urea (24g), and the tris-buffer solution (pH9;50mL) of 0.1M was stirred at 25 degrees C for 24 hours. After filtering and removing insoluble matter, filtrate was added to the cellophane tube (spectra / pore 4), and was dialyzed to deionized water, and the transparent and colorless keratin S-sulfo salt aqueous solution (110mL;1.3 thru/or 1.8 % of the weight) was obtained.

[0026] [Example 2] Ultrasonic irradiation was carried out for 3 minutes with the output of 30W in 25 degrees C, having put a keratin S-sulfo salt aqueous solution (sodium salt; concentration 1.5 % of the weight) (5mL) and toluene (3mL) into the wide mouth test tube, and stirring mixture indirectly with a magnet bar. The at-long-intervals heart of the produced suspension was carried out by 2000 revolutions per minute for 15 minutes, and the nebula solid was separated, water (10mL) was added, and it carried out centrifugal similarly after stirring. It freeze-dried, after repeating the same washing actuation twice [further]. According to transmission electron microscope observation, the obtained white powdered material (about 0.06g) was a comparatively uniform microcapsule, and wall thickness was about 0.02 micrometers, a diameter 1, or 3 micrometers.

[0027] [Example 3] A keratin S-sulfo salt aqueous solution (sodium salt; concentration 1.5 % of the weight) (5mL) and toluene (3mL) were added to the wide mouth test tube, and ultrasonic irradiation was carried out for 5 minutes at 25 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind. After adding hydrogen peroxide solution (0.07mL) to the produced white suspension 30% and shaking loosely, it was left for 15 minutes. Subsequently, the at-long-intervals heart was carried out by 2000 revolutions per minute for 15 minutes, and the white solid was separated, water (20mL) was added, and it carried out centrifugal similarly after stirring. It freeze-dried, immediately after repeating the same washing actuation twice [further]. According to transmission electron microscope observation of the obtained white powdered material (about 0.05g), although the diameter of the produced microcapsule had dispersion a little, they were 2 thru/or 5 micrometers.

[0028] [Example 4] 1.3% aqueous solution (5mL) of the keratin manufactured by the following method

was added to the wide mouth test tube, subsequently the keratin S-sulfo salt aqueous solution (sodium salt; concentration 1.5 % of the weight) (5mL) was added, and oscillating stirring was fully carried out. Subsequently, it ultrasonicated for 3 minutes with the output of 30W in 25 degrees C, having added the toluene (5mL) which dissolves and contains Sudan IV (7mg), and stirring mixture indirectly with a magnet bar. The at-long-intervals heart of the produced suspension was carried out by 2000 revolutions per minute for 15 minutes, the upper solid was separated, and it distributed to pure water (5mL). About 0.12g powder was obtained by freeze-drying these dispersion liquid. According to electron microscope observation of dispersion liquid, the comparatively uniform particle (a diameter 1 thru/or 3 micrometers) was shown. It distributed the freeze-drying object with benzene that the microcapsule concerned contains most added red dyes inside, it made outside liquid leak coloring matter, and was checked from the result of having performed the ultraviolet spectroscopy analysis.

[0029] The keratin aqueous solution used in this example was carried out as follows, and was manufactured. The mixed liquor of urea 300mL of 10g (merino kind) of degreasing wool, 6.0g of sodium dodecyl sulfate, 16g of sodium hydrogensulfites, and 8 mol concentration was processed with the organ bath mold ultrasonic device at 50 thru/or 55 degrees C after sealing for 1 hour. the transparent and colorless (Lowry law) aqueous solution which filters and removes insoluble matter, puts filtrate into a cellophane tube, dialyzes 0.2% of the weight, using a sodium-hydrogensulfite aqueous solution (3L) as outside liquid, and contains a keratin 1.3% of the weight except for a small amount of insoluble matter than diffusate by centrifugal -- about 330 mL(s) were obtained. In addition, by amino acid analysis, this keratin has 7.6 cysteines per amino acid 100 residue, and 0.8 cystines, and uses molecular weight 40000 [about] and the protein (respectively 3 thru/or 40 percent, 5 thru/or 60 percent) of 60000 as a principal component by polyacrylamide gel electrophoresis.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A manufacture method of a microcapsule which mixes an aqueous solution containing keratin S-sulfo salt with an insoluble or poorly soluble organic solvent in water, and is characterized for this by sonication and/or stirring violently.

[Claim 2] A manufacture method according to claim 1 characterized by adding an oxidizer sonication and/or before stirring violently.

[Claim 3] A manufacture method of a microcapsule characterized by mixing with an insoluble or poorly soluble organic solvent in water an aqueous solution which contains keratin S-sulfo salt under a gas ambient atmosphere lacking in oxidation capacity, adding an oxidizer and stirring this sonication and/or after stirring violently and preparing an emulsion.

[Claim 4] A manufacture method according to claim 1 to 3 characterized by being that in which an aqueous solution containing said keratin S-sulfo salt contains further polyvinyl alcohol which has protein, a peptide or a sulfhydryl group which has a sulfhydryl group or a disulfide bond, or a disulfide bond.

[Claim 5] A microcapsule using keratin S-sulfo salt as a wall configuration raw material.

[Translation done.]